

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 25 FEB 2004
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 54 636.3

Anmeldetag: 22. November 2002

Anmelder/Inhaber: Capsulution NanoScience AG, Berlin/DE

Bezeichnung: Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln sowie Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln

IPC: C 08 J, B 01 J, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161
06/00
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln sowie Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln

5 Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Herstellung von beschichteten Mikropartikeln, insbesondere von Hohlpertikeln, und betrifft ein Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln, eine Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln, ein Trägermaterial sowie eine Säule.

10 Hohlpertikel lassen sich durch Beschichtung von Templatpartikeln, die als Mikropartikel bereitgestellt werden, mit anschließendem Auflösen der Mikropartikel herstellen. Ein derartiges Verfahren ist beispielsweise in der WO 99/47252 beschrieben.

15 Das Beschichten und Modifizieren von Mikropartikeln in wässrigen Medien kann dabei jedoch häufig zu Erscheinungen mehr oder weniger irreversibler Koagulation und damit zu einer verminderten Ausbeute an dispergierten Mikropartikel führen. Diese Problematik ist besonders störend in dem Größenfenster der Mikropartikel von einigen Zehn Nanometern bis zu einigen Mikrometern.

20 Größere Mikropartikel sind in der Regel besser zu prozessieren, weil sie nur eine schwache Brown'sche Bewegung zeigen und sich regelmäßig technologisch leichter zu bearbeiten lassen mittels typischer Prozeßmodule wie Filtration, Zentrifugation etc. Die geringe Brown'sche Bewegung führt dazu, daß die Kollisionshäufigkeit zwischen den Mikropartikeln vergleichsweise gering ist, so daß eine Koagulation oder Aggregatbildung erst nach 25 längeren Zeiträumen beobachtet wird. Durch eine Beschichtung mit entsprechenden Beschichtungskomponenten kann die Tendenz zur Koagulation oder Aggregatbildung weiter vermindert werden, so daß eine genügend schnelle Beschichtung zu stabiler Dispergierung führt. Eventuell gebildete reversible Aggregate lassen sich bei vergleichsweise großen Mikropartikel andererseits auch durch Energieeintrag in das System aufbrechen.

30 Anders liegt der Fall bei Mikropartikeln, die eine intensive thermische Bewegung erfahren. Diese Erscheinung wächst mit abnehmender Größe und abnehmender spezifischer Dichte

der Mikropartikel. So ist es schwierig, Mikropartikel unterhalb von einem Durchmesser von 1 µm verlustfrei oder verlustarm, d.h. ohne oder lediglich mit geringer irreversibler Aggregatbildung, zu beschichten, insbesondere wenn mehrere Schichten aufgebracht werden müssen.

5

Alle bisher beschriebenen technologischen Ansätze gehen von Systemen aus, in denen die Mikropartikel in einer Trägerflüssigkeit dispergiert sind und in dem durch Prozeßführung mittels Filtration (WO 99/47252), Zentrifugation (Sukhoroukov, G.B. et al., Polym. Adv. Technol. 1998, 9, 759; Sukhoroukov, G.B. et al., Colloids Surfaces A 1998, 137, 253 - 10 266) oder Säulenverfahren (WO 01/64330) die Ausbeute optimiert werden kann.

Das Problem der störenden Koagulation bzw. Aggregatbildung kann mit diesen Techniken jedoch nicht umgangen werden bzw. wird durch die angesprochene Prozeßführung sogar noch verstärkt.

15

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren anzugeben, welches die Probleme des Standes der Technik weitgehend vermeidet bzw. abmildert und insbesondere eine Koagulation und Aggregatbildung der Mikropartikel weitgehend unterdrückt.

20 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln mit den Schritten:

- Bereitstellen eines gelartigen Trägermediums, in welche Mikropartikel eingebettet sind;
- Einbringen zumindest einer Komponente in das gelartige Trägermedium, wobei die zumindest eine Komponente in dem gelartigen Trägermedium eine im Vergleich zu den Mikropartikeln höhere Beweglichkeit aufweist;
- Inkontaktbringen der zumindest einen Komponente mit den Mikropartikeln;
- Modifizieren der Mikropartikel durch die zumindest eine Komponente; und
- Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium.

25 30

Durch die Einbettung der zu modifizierenden Mikropartikel in das gelartige Trägermedium soll die Beweglichkeit der Mikropartikel erheblich eingeschränkt werden. Dadurch wird

die Kollisionswahrscheinlichkeit auch vergleichsweise kleiner Mikropartikel untereinander reduziert, so daß Koagulation oder Aggregatbildung vermindert oder sogar unterdrückt ist.

Wie stark die Beweglichkeit bei gegebener Größe der Mikropartikel eingeschränkt ist, hängt z.B. in hohem Maße von der Viskosität des gelartigen Trägermediums ab. Je viskoser das Trägermedium ist, desto stärker sind die Mikropartikel immobilisiert und desto geringer ist deren Beweglichkeit. Dies kann bis weitgehend vollständiger Immobilisierung gehen, wie beispielsweise bei einem festen Gel, das in der Regel eine sehr hohe Viskosität aufweist.

10 5 Die Einschränkung der Beweglichkeit der Mikropartikel läßt sich auch durch die Abnahme des Diffusionskoeffizienten verdeutlichen. Wird für freie Mikropartikel, d.h. für Mikropartikel, die in einem niederviskosen Medium, beispielsweise in einem wässrigen System suspendiert sind, ein Diffusionskoeffizient D_0 angenommen, so ist der Diffusionskoeffizient dieser Mikropartikel in dem gelartigen Trägermedium D_{Gel} erheblich geringer. Mikroskopisch bedeutet dies, daß die Mikropartikel eine erheblich eingeschränkte Brown'sche Bewegung zeigen.

20 15 Ziel der Einbettung der Mikropartikel in dem gelartigen Trägermedium ist es, die Beweglichkeit der Mikropartikel soweit zu reduzieren, daß für die zur Modifizierung erforderliche Zeitdauer eine Koagulation oder Aggregatbildung der Mikropartikel weitgehend vermieden ist. Es ist daher grundsätzlich nicht erforderlich, daß das gelartige Trägermedium ein festes Gel ist, sondern es genügt häufig auch ein entsprechend hochviskoses gelartiges Trägermedium. Bei festen Gelen ist die Viskosität besonders hoch, so daß praktisch keine Bewegung der Mikropartikel während der Modifizierung beobachtet wird. Die für die Modifizierung erforderliche Zeitdauer hängt stark von der Art der Modifizierung ab. So ist beispielsweise für die Beschichtung von Mikropartikeln die Gesamtzeit aus Zuführen der Beschichtungskomponente, Dauer der erforderlichen Wechselwirkung und ggf. die Zeitdauer zum Abführen überschüssiger Beschichtungskomponenten zu berücksichtigen. Sollen die Mikropartikel mit mehreren Schichten aus unterschiedlichen Komponenten umhüllt werden, so erhöht sich die Gesamtdauer der Beschichtung entsprechend.

30 Das Bereitstellen des gelartigen Trägermediums umfaßt bevorzugt die Schritte:

- Bereitstellen des Trägermediums in einer niederviskosen Form;
- Einbringen der Mikropartikel in das Trägermedium; und
- Erhöhen der Viskosität des Trägermediums, so daß die Beweglichkeit der Mikropartikel in dem Trägermedium eingeschränkt ist.

5

Demnach werden zunächst Mikropartikel in dem niederviskosen Trägermedium eingebracht und möglichst gleichmäßig verteilt. Dann wird die Viskosität des Trägermediums soweit erhöht, daß die Mikropartikel aussreichend immobilisiert sind. Die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums erfolgt bevorzugt durch Überführung des Trägermediums in einen gelartigen Zustand oder in ein festes Gel. Dies kann beispielsweise durch Erhöhung der Viskosität des Trägermediums durch einen reversiblen Sol-Gel-Übergang des Trägermediums geschehen. So ist es möglich, als Trägermedium ein Gel zu verwenden, das zum Einbringen der Mikropartikel durch Erwärmen verflüssigt und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung wieder abgekühlt wird. Andererseits kann dem Trägermedium in Form eines Gels zum Einbringen der Mikropartikel eine Dispersionsmittels zur Verflüssigung zugeführt werden, und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung das Dispersionsmittel zumindest wieder teilweise entzogen werden. Andere Möglichkeiten der Steuerung der Viskosität, z.B. durch Zugabe von Salzen, sind ebenfalls möglich.

15

Die Viskosität des gelartigen Trägermediums, in dem die Mikropartikel immobilisiert sind, sollte bevorzugt mindestens 100 mal höher sein als die Viskosität von Wasser. Gele werden häufig auch nach ihrer Elastizität bewertet. Besonders bevorzugt sollten die die Elastizität des gelartigen Trägermediums charakterisierenden Bloom-Werte denjenigen der erstarrten Lösungen von Gelbildnern im Konzentrationsbereich von 0.01% bis 20% Masseprozent entsprechen.

25

Andererseits sollte das gelartige Trägermedium noch eine ausreichende Beweglichkeit für die Komponenten gestatten, welche die immobilisierten Mikropartikel modifizieren. Günstig ist, wenn z.B. die Diffusion der Komponenten durch das gelartige Trägermedium nur gering eingeschränkt ist. Es sind daher von besonderem Interesse solche gelartigen Trägermedien, die zwar die Mikropartikel in ihrer Beweglichkeit erheblich einschränken, je-

doch gleichzeitig ein ausreichend gutes Lösungsmittel für die zu den Mikropartikeln zu führenden Komponenten darstellen.

Mikropartikel können alle Strukturen in einem Größenbereich kleiner als 30 µm, bevorzugt

5 kleiner als 5 µm und besonders bevorzugt kleiner als 1 µm sein. Die untere Größe der Mikropartikel entspricht derjenigen typischer Nanopartikel, liegt also im einstelligen Nanometerbereich, sofern die Relativbewegung der Partikel und der für eine Beschichtung verwendeten Komponenten genügend groß ist und die Beschichtung durchzuführen gestattet. Als Mikropartikel können insbesondere auch biogene oder synthetische DNA und
10 RNA sowie Biopolymere fungieren, ferner auch Komplexe der aufgeführten Spezies mit anderen Komponenten, z.B. Lipide, Fettsäuren, Histone, Spermine.

Die untere Größe der Mikropartikel ist bevorzugt dadurch bestimmt, daß die Mikropartikel eine Beschichtung mit Beschichtungskomponenten, insbesondere mit Polyelektrolyten,

15 gestattet. Dabei ist besonders bevorzugt, wenn die Mikropartikel zumindest so groß sind, daß eine Beschichtung mit mindesten zwei unterschiedlichen Beschichtungskomponenten, z.B. entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten, zur Bildung einer zumindest doppeltlagigen Hülle möglich ist. Beispiele sind Mikropartikel mit einer Größe von 30 nm oder größer. Derartige Mikropartikel weisen häufig bereits makroskopische Grenzflächeneigen-
20 schaften auf. Bevorzugt sind die Mikropartikel größer als 30 nm, besonders bevorzugt größer als 50 nm.

Weitere in Frage kommende Mikropartikel können der WO 99/47252 und der WO
25 00/03797 entnommen werden, deren Offenbarungsinhalt hiermit vollständig aufgenommen wird.

Die Mikropartikel können beispielsweise als Template zur Herstellung von Hohlpartikeln dienen. Die Template können als Vollkörper oder selbst als Hohlkörper vorliegen. Sie können fest, flüssig oder gasförmig sein. Darüber hinaus kann es sich bei den Mikropartikeln um

30 - bereits beschichtete Template handeln, die entweder weiter beschichtet werden,

- bereits mit einer Hülle versehene Template, deren Kern, d.h. das Mikropartikel, aufgelöst und aus der Hülle entfernt wird, oder
- Mikropartikel handeln, in die entsprechende Komponenten eingebracht werden.

5 Das Modifizieren der Mikropartikel umfaßt daher bevorzugt

- ein Beschichten der Mikropartikel mit der zumindest einen Komponente,
- ein Desintegrieren von mit einer Hülle beschichteten Mikropartikeln unter Bildung von Hohlstrukturen durch die zumindest eine Komponente und/oder
- ein Einbringen und/oder Anreichern der zumindest einen Komponente in die/den Mikropartikeln.

10

Bei der zur Modifizierung verwendeten Komponente kann es sich um chemische Substanzen, z.B. Moleküle (organische/anorganische/biologische; kleine oder Makromoleküle) oder Nanopartikel handeln, d.h. kleine Partikel, die erheblich kleiner sind als die zu modifizierenden Mikropartikel, so daß sie beispielsweise in die Mikropartikel einbringbar oder zum Aufbau einer Hülle um die Mikropartikel geeignet sind.

15 Die verwendeten Komponenten können zu den Mikropartikeln passiv, z.B. durch reine Diffusion, oder durch induzierten, insbesondere gerichteten Transport gebracht werden.

20 Als induzierter oder aktiver Transport wird z.B. der durch

- elektrische, magnetische, dielektrophoretische, optische, mechanische Kräfte,
- osmotische, thermische, hydrostatische, hydrodynamische Kräfte, und/oder
- Kräfte, die bei Phasenumwandlungen entstehen wie Verdunstung, Trocknung, Erstarrung, Schmelzen, Sol-Gel und Gel-Sol Umwandlungen

25 angetriebene Transport verstanden. Diese Kräfte können jedoch auch auf die eingebetteten Mikropartikel wirken. Daher soll das gelartige Trägermedium und die zum gerichteten Transport der Komponenten verwendeten Kräfte so aufeinander abgestimmt werden, daß die auf die Mikropartikel wirkenden Kräfte lediglich zu einer geringen oder vernachlässigbaren Bewegung der Mikropartikel führen, andererseits die Komponenten ausreichend

30 schnell zu den Mikropartikeln transportiert werden. So können nach Fixierung bzw. Immobilisierung der Mikropartikel im gelartigen Trägermedium (Gel / gelartiges System) durch verschiedene Kräfte und Prozesse wie Elektrophorese, Dielektrophorese, Diffusion

u.a. die verwendeten Komponenten in ausreichender Menge und in hinreichender Geschwindigkeit zu den Mikropartikeln hin und von ihnen weg transportiert werden.

5 Vorteilhaft ist weiterhin, wenn die zum Transport verwendeten Kräfte so eingestellt werden, daß die Transportkräfte kleiner als die Wechselwirkung zwischen den Komponenten und den Mikropartikeln ist. Dadurch läßt sich ein Transport der Komponenten durch das gelartige Trägermedium ohne nennenswerte Wechselwirkung mit den Mikropartikeln vermeiden. Letztere bilden so eine Art Senke für die Komponenten. Besonders vorteilhaft ist dies bei Komponenten zur Beschichtung der Mikropartikel.

10 Geeignete gelartige Trägermedien sind z.B. Hydrogele, d.h. wässrige gelartige Systeme. Diese gestatten in besonders günstiger Weise ein Immobilisierung der Mikropartikel, d.h. diese sind nahezu ortsfest fixiert. Andererseits gestatten Hydrogele immer noch eine ausreichende Diffusion für z.B. polymere Beschichtungskomponenten, d.h. Hydrogele sind 15 weitgehend permeabel für viele Komponenten zur Beschichtung und Modifizierung der Mikropartikel.

20 Auch ein nachfolgendes chemische oder physikochemisches Modifizieren der beschichteten Mikropartikel, wie z.B. das Auflösen der als Template verwendeten Mikropartikel, das Entfernen der gelösten Komponenten aus dem gelartigen Trägermedium und die damit 25 erfolgte Präparation einer Kapselhülle oder shell, ist unter den besonders geeigneten Bedingungen der Vermeidung jeglicher Aggregation oder Koagulation möglich.

25 Die Ausführung der Beschichtung von Mikropartikeln im Gel kann auf vielfältige Art und Weise erfolgen. Besonders günstig sind Bedingungen, unter denen elektrische oder Diffusionskräfte die Transportfunktion erfüllen. Insbesondere die Gelelektrophorese ist geeignet, die Komponenten in einfacher, gerichteter und gut steuerbarer Weise zu den Mikropartikeln zu transportieren. Bei der Gelelektrophorese wird üblicherweise über einem Gel bzw. einem gelartigen Trägermedium ein statisches elektrisches Feld angelegt, welches zu 30 einem gerichteten Transport von geladenen Komponenten, z.B. Polyelektrolyte, durch das Gel führt. Dabei treten sie auch mit den im gelartigen Trägermedium eingebetteten Mikropartikeln in Kontakt und modifizieren diese, beispielsweise in dem sie sich an deren Ober-

fläche anlagern. Der Transport kann auch durch gerichtete Diffusion, beispielsweise angetrieben durch einen Konzentrationsgradienten erfolgen. Eine Kombination unterschiedlicher Transportprozesse ist ebenfalls möglich. Durch derartige induzierte Transportprozesse wird die Effizienz und Geschwindigkeit der Beschichtungs- und Modifikationsprozesse wesentlich erhöht.

10 Insbesondere ist die Beschichtung von Mikropartikel bevorzugt. Konkrete Ausgestaltungen dazu, z.B. welche Beschichtungskomponenten geeignet sind, wie diese aufgebracht werden und wie die verwendeten Template nach erfolgter Beschichtung aus der gebildeten Hülle herausgelöst werden, kann beispielsweise der bereits genannten WO 99/47252 entnommen werden, deren Offenbarungsinhalt hiermit vollständig aufgenommen wird. Besonders bevorzugt werden die Mikropartikel mit einer Hülle bestehend aus mindestens zwei, besonders bevorzugt aus mindesten drei oder mehreren Schichten von Polyelektrolyten mit unterschiedlicher Ladung beschichtet. Polyelektrolyte mit unterschiedlicher Ladung werden 15 dabei abwechseln aufgebracht. Die so gebildeten Hülle, Hülstrukturen oder Hohlpartikel können sogar bis zu 20 und mehr beispielsweise 40 Schichten von Polyelektrolyten aufweisen.

20 Nach erfolgter Modifizierung der Mikropartikel werden diese aus dem gelartigen Trägermedium entfernt. Dies kann zum Beispiel durch Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums und nachfolgendem Abtrennen der modifizierten Mikropartikel von dem nun niederviskosen Trägermedium erreicht werden. Die Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums erfolgt dabei bevorzugt durch einen Gel-Sol-Übergang des Trägermediums, beispielsweise durch Erwärmen des Trägermediums oder durch Zugabe eines Dispersionsmittels. Andererseits ist es auch möglich, die modifizierten Mikropartikel durch 25 beispielsweise chemisches Auflösen des noch gelartigen Trägermediums und anschließendem Abtrennen der modifizierten Mikropartikel zu entfernen. Zum Entfernen bzw. Abtrennen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium kann auch auf - physikalische Verfahren wie Sedimentation, Zentrifugation, Filtration, Vibration;

30 - physikochemische Verfahren wie Phasenseparation, Phasenumwandlung, Koagulation, Aggregation, Entmischung, Verfestigungsfront und/oder - chemische Verfahren wie Vernetzung

zurückgegriffen werden. Ggf. kann das gelartige Trägermedium zunächst auch mechanisch zerkleinert und dann aufgelöst bzw. dessen Viskosität erniedrigt werden. Bevorzugt sind thermische Prozesse zum Auflösen / Verflüssigen des gelartigen Trägermediums und anschließenden Separations- und gegebenenfalls Waschvorgänge zum Abtrennen der Mikropartikel.

Es sind verschiedene geometrische Ausführungen der in-gel Beschichtungsanlagen (LBL in-gel, in-gel nanoparticle coating) vorstellbar, dabei ist insbesondere an gute Möglichkeiten zur Maßstabsvergrößerung gedacht. Der Regelfall ist, das gelartige Trägermedium in seiner Bruttooberfläche zu maximieren und die dritte, zur Oberfläche normale Dimension zu optimieren, weil letztere lokal die Beschichtungs- und Modifizierungsintensität (-geschwindigkeit) bestimmt und erstere die Produktmenge.

Günstig ist, wenn das gelartige Trägermedium eine vergleichsweise große Oberfläche hat, damit die Komponenten schnell von dem Trägermedium aufgenommen und zu den Mikropartikeln gelangen können. Beispielsweise kann das gelartige Trägermedium als dünne Platte vorliegen, wobei die Komponenten von über jeweils mindestens eine der beiden großen Seitenfläche dem Trägermedium zugeführt wird. Günstig ist weiterhin, das gelartige Trägermedium in Form von Partikeln, z.B. kugelförmig, zu verwenden, wobei die Partikel insoweit größer als die Mikropartikel sind, daß sie eine Einbettung der Mikropartikel gestatten. Ggf. kann das gelartige Trägermedium auf Träger, z.B. Siebe, kleinen Kügelchen oder dergleichen, angeordnet sein.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln mit einem ersten und einem zweiten Raum, wobei die Räume mit jeweils mit einer Flüssigkeit befüllbar und durch Anordnen eines gelartigen Trägermediums zwischen ihnen voneinander abgrenzbar sind, wobei der Abstand zwischen den beiden Räume durch die Dicke des Trägermediums definiert ist, das gelartige Trägermedium mit jedem Raum eine Kontaktfläche bildet, und die Ausdehnung zumindest einer Kontaktfläche in zumindest eine Richtung größer ist als der Abstand zwischen beiden Räumen.

Die zwischen gelartigem Trägermedium und den Räumen ausgebildeten Kontaktflächen sollen zumindest in einer Richtung, bevorzugt in zwei Richtungen eine größere Ausdehnung haben, als der Abstand zwischen den beiden Räumen, so daß Komponenten aus den Räumen relative schnell in das Trägermedium eintreten können. Die Ausdehnung der

5 Kontaktfläche in wenigstens eine Richtung sollte bevorzugt mindestens 2 mal, besonders bevorzugt mindestens 5 mal größer als die Dicke des gelartigen Trägermediums und damit der Abstand der beiden Räume entsprechend gering sein. Angestrebt wird, daß das absolute Verhältnis der Kontaktfläche zwischen gelartigem Trägermedium und den Räumen zu dem Volumen des gelartigen Trägermediums möglichst sein soll. Durch ein entsprechend große Kontaktflächen-Volumenverhältnis kann die für die Modifizierung der im gelartigen Trägermedium eingebetteten Mikropartikel erforderliche Behandlungszeit verringert werden, so daß ein höherer Durchsatz erzielt wird.

10

Günstig ist, wenn das gelartige Trägermedium die beiden Räume gegeneinander abdichtet, 15 so daß ein Transport von Komponenten nur über das gelartige Trägermedium erfolgen kann.

Bevorzugt ist weiterhin, wenn die Räume auf ihren dem zwischengelegten Trägermedium jeweils abgewandten Seiten durch jeweils mindestens eine Membran gegenüber jeweils 20 einem ersten bzw. zweiten Funktionsraum abgegrenzt sind. Dadurch lassen sich z.B. gezielt in die Räume geeignete Komponenten einführen, die durch die Membran an einem Durchtritt in die Funktionsräume gehindert sind. Letztere dienen beispielsweise als Bereitstellungsraum für Transportflüssigkeiten oder dergleichen, wobei entsprechend großflächige Membranen, beispielsweise um die Zufuhr von Transportflüssigkeiten zu sichern, günstig sind. 25 Die Membranen weisen dann bevorzugt etwa die gleiche Ausdehnung wie die Kontaktflächen zwischen dem gelartigen Trägermedium und den beiden Räumen auf.

In jedem Funktionsraum ist vorteilhafterweise jeweils mindestens eine Elektrode angeordnet. Diese dient z.B. für den elektrophoretisch angetriebene Transportprozesse der Komponenten. Bevorzugt sind die Elektroden plattenförmig ausgebildet, wobei sie im wesentlichen parallel zu dem eingelegten gelartigen Trägermedium angeordnet sein können. 30

Eine derartige Vorrichtung gestattet ein vergleichsweise effizientes und gut kontrollierbares Beschichten von in dem gelartigen Trägermedium eingebetteten Mikropartikel mit Polyelektrolyten. Bei dem gelartigen Trägermedium kann es sich beispielsweise um ein geeignet verfestigtes Gel handeln, daß beispielsweise auch auf einem für die Komponenten, 5 z.B. Polyelektrolyten, durchlässigen und mechanisch weitgehend stabilen Träger angeordnet sein kann.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Trägermaterial, mit einem Träger und einem gelartigen Trägermedium, in dem Mikropartikel eingebettet sind, wobei der Träger für Komponenten 10 durchlässig ist, die kleiner als die Mikropartikel sind. Bevorzugt ist das gelartige Trägermedium ein Gel ist.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Säule mit einem Hohlkörper, der zumindest teilweise mit einer Vielzahl von Partikeln gefüllt ist, wobei durch den Hohlkörper eine Flüssigkeit 15 über die Partikel führbar ist und die Partikel ein gelartiges Trägermedium aufweisen, in das Mikropartikel eingebettet sind. Der prinzipielle Aufbau von Säulen ist grundsätzlich aus der analytischen Chromatographie bekannt. Bei der erfindungsgemäßen Säule weisen jedoch die in dem Hohlkörper angeordneten Partikel ein gelartiges Trägermedium auf, in das Mikropartikel eingebettet sind. Bevorzugt handelt es sich bei dem gelartigen Trägermedi- 20 um ein Gel ist.

Die Partikel können vollständig aus dem gelartigen Trägermedium bestehen oder einen Kern aufweisen, der von dem gelartigen Trägermedium umhüllt ist.

25 Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels beschrieben und in Figuren dargestellt. Es zeigen:

Figuren 1A – 1B eine Vorrichtung zum Beschichten von Mikropartikeln;

Figuren 2A – 2B eine Vorrichtung zum Beladen von Mikropartikeln mit einem Wirkstoff;

30 Figur 3 einzelne Schritte bei der Beschichtung von Mikropartikel;

Figur 4 einzelne Schritte beim Beladen eines Hohlpartikel mit einem Wirkstoff;

Figur 5A und 5B planare Trägermaterialien;

Figur 6 sphärische Trägermaterialien; und

5 Figur 7 mit Trägermaterialien gefüllte Säulen.

Figur 1A zeigt eine Vorrichtung zum beispielsweise Beschichten von Mikropartikel. Die Vorrichtung weist einen ersten Raum 2 und einen zweiten Raum 12 auf, die durch ein gelartiges Trägermedium 4, beispielsweise in Form eines verfestigten Gels, voneinander getrennt sind. Beide Räume 2 und 12 sind mit einer Trägerflüssigkeit gefüllt, wobei jedoch ein Austausch von Trägerflüssigkeit durch das gelartige Trägermedium 4 erfolgen kann. Die Räume 2 und 12 sind auf ihren jeweils dem gelartigen Trägermedium 4 abgewandten Seiten durch Membranen 6 und 16 von ebenfalls mit einer oder derselben Trägerflüssigkeit gefüllten Funktionsräumen 7 und 17 getrennt. In diesen ist jeweils eine Elektrode 8 und 18 angeordnet, über die eine elektrische Spannung angelegt ist, so daß sich ein elektrisches Feld aufbaut. Im Bereich des gelartigen Trägermediums 4 verlaufen die Feldlinien in etwa senkrecht zu dem gelartigen Trägermedium 4.

Der Abstand 20 der beiden Räume 2 und 12 voneinander wird durch die Dicke des gelartigen Trägermediums bestimmt. Dieser ist kleiner als die Ausdehnung der sich zwischen dem gelartigen Trägermedium 4 und den Räumen 2 und 12 ausgebildeten Kontaktflächen 9 und 19.

In dem gelartigen Trägermedium 4, bei dem es sich beispielsweise um ein niedrigschmelzendes Agarosegel handeln kann, sind Mikropartikel 22 eingebettet. Geeignete Mikropartikel sind beispielsweise RNA- oder DNA-Moleküle oder Silica-Partikel oder lösliche Melaminformaldehydpartikel in einer Größe von etwa 30 nm bis 10 µm. Andere geeignete Mikropartikel können den bereits genannten WO 99/47252 und WO 00/03797 entnommen werden.

30 Zum Beschichten der eingebetteten Mikropartikel 22 werden die beiden Räume und die Funktionsräume mit einem geeigneten Medium, z.B. mit einem Acetatpuffer, gefüllt und Beschichtungskomponenten 24, z.B. Polykationen, in den Raum 2 eingebracht und die

Polarität und die Stärke des elektrischen Feldes so eingestellt, das diese in Richtung des gelartigen Trägermediums 4 bewegt werden und durch das gelartige Trägermedium wandern. Die Mikropartikel 22 weisen bevorzugt eine negativ Oberflächenladung auf, so daß die Polykationen durch elektrostatische Wechselwirkung an der Oberfläche verweilen und sich dort ansammeln, bis die Oberfläche der Mikropartikel umgeladen ist.

Überschüssige Polykationen werden zum zweiten Raum 12 befördert und können von dort abgeführt werden. Nach einem optionalen Waschschnitt werden in den zweiten Raum 12 andere Beschichtungskomponenten 25, z.B. Polyanionen, eingebracht und durch das elektrische Feld in Richtung des ersten Raums 2 bewegt, wobei sie die Oberfläche der Mikropartikel beschichten und diese erneut umladen.

Diese Schritte können beliebig häufig wiederholt werden. Es ist auch möglich, die Beschichtungskomponenten immer in den ersten Raum 2 einzubringen, die Polarität des angelegten elektrischen Feldes jedoch der Polarität der Beschichtungskomponenten entsprechend anzupassen.

Figuren 2A und 2B zeigen Vorrichtungen mit prinzipiell dem gleichen Aufbau wie die Figuren 1A und 1B, jedoch wird hier ein Wirkstoff 26 in die Mikropartikel 28 eingebracht. Sofern der Wirkstoff als Ion oder mit einer Ladung versehen vorliegt, kann der Transport durch ein elektrisches Feld angetrieben werden. Alternativ ist auch der Transport aufgrund eines Konzentrationsgradienten denkbar. Figur 2B zeigt die mit dem Wirkstoff 26 beladenen Mikropartikel 28.

Figur 3 gibt einen Überblick über den Ablauf eines Beschichtungsprozesses. Zunächst werden in Schritt 30 Templatpartikel bereitgestellt und nachfolgend gemäß Schritt 32 in ein flüssiges Trägermedium eingebracht, z.B. gleichmäßig suspendiert. Es schließt sich in Schritt 34 das Überführen des Trägermediums in einen gelartigen Zustand oder in ein Gel an, der/das eine ausreichende Immobilisierung der Mikropartikel bei gleichzeitig ausreichender Beweglichkeit der nachfolgend zuzuführenden Beschichtungskomponenten (Schritt 36) gestattet. Beispielsweise Hydrogele erfüllen derartige Anforderungen. Es folgt die Beschichtung der Templatpartikel mit den Beschichtungskomponenten in Schritt 38,

welche beispielsweise durch elektrische Kräfte durch das gelartige Trägermedium bewegt werden. Nachfolgend werden gemäß Schritt 40 überschüssige Beschichtungskomponenten abgeführt und ggf. ein Spülschritt durchgeführt. Die Schritte 36 bis 40 können beliebig häufig bis zum Erreichen der gewünschten Beschichtungsdicke oder Anzahl der Schichten wiederholt werden.

Abschließend werden die Template aufgelöst und die so entstandenen Hohlpartikel, welche die zuvor aufgebrachte Beschichtungshülle darstellen, vom gelartigen Trägermedium entfernt. Dies kann beispielsweise zunächst durch Desintegration der Templatpartikel gemäß Schritt 42 erfolgen, so daß die verbliebenen Hohlstrukturen weiterhin im gelartigen Trägermedium eingebettet sind. Es schließt sich das Auflösen des Gels bzw. des gelartigen Trägermediums in Schritt 44 und das Abtrennen der Hohlstrukturen von dem aufgelösten Gel in Schritt 46 an. Alternativ kann zunächst das Gel aufgelöst (Schritt 50), dann die beschichteten Templatpartikel abgetrennt (Schritt 52) und schließlich die Templatpartikel aufgelöst werden (Schritt 54), so daß Hohlstrukturen verbleiben. Das Auflösen des Gels oder des gelartigen Trägermediums kann in beiden vorangegangenen Varianten chemisch oder durch beispielsweise thermisches Verflüssigen des Gels erfolgen.

Figur 4 zeigt exemplarisch einzelne Schritte beim Befüllen von Hohlpartikeln mit einer Komponente. Zunächst werden Hohlpartikel (Schritt 60) bereitgestellt und in einem flüssigen Trägermedium suspendiert (Schritt 61). Anschließend wird das Trägermedium in einen gelartigen Zustand oder ein Gel überführt (Schritt 62) und die Komponenten zugeführt (Schritt 63), wobei diese in die Hohlpartikel gelangen und dort sich anreichern (Schritt 64). Das Befüllen kann beispielsweise so gesteuert werden, daß Poren in den Wänden der Hohlpartikel geöffnet und nach dem Befüllen verschlossen werden, so daß die eingeschlossenen Komponenten nicht mehr aus den Hohlpartikeln austreten können. Die Porengröße läßt sich bei aus Polyelektrolyten bestehenden Hohlpartikeln beispielsweise über die Ionenstärke des sie umgebenden Mediums einstellen.

Überschüssige Komponenten werden anschließend abgeführt (Schritt 65), das Gel aufgelöst (Schritt 66) und die mit den Komponenten gefüllten Hohlpartikel von dem aufgelösten Gel abgetrennt (Schritt 67).

Figuren 5A und 5B zeigen Trägermaterialien mit einem Träger 70, auf dem ein gelartiges Trägermedium 72 mit darin eingebetteten Mikropartikeln 74 angeordnet ist. Der Träger 70 ist für die angedeuteten Komponenten 76, die zu den Mikropartikeln gelangen sollen

5 durchlässig. Beispielsweise kann der Träger ein Sieb sein. Das gelartige Trägermedium 72 kann auch beiderseitig von dem Träger 70 begrenzt sein. Der Träger 70 dient insbesondere der mechanische Stabilisierung, so daß vorpräparierte gelartige Trägermedien mit darin eingebetteten Mikropartikeln leichter zu handhaben sind. Der Träger 70 kann sich auch im gelartigen Trägermedium 72 erstrecken.

10 Figur 6 zeigt sphärische Trägermaterialien 82, bei denen entweder das gelartige Trägermedium 72 einen sphärischen Träger 78 umhüllt, oder die Innenseite eines sphärischen Hohlträgers 79 beschichtet. Andererseits ist es möglich, daß das gelartige Trägermedium/Gel 72 15trägerlos in Form von Partikeln 82, z.B. sphärische Partikel, insbesondere Vollkugeln, mit darin eingebetteten Mikropartikeln vorliegt.

In Figur 7 sind Säulen dargestellt, die einen Hohlkörper 80 aufweisen, der mit einer Vielzahl von Partikeln 82 gefüllt. Bei diesen kann es sich beispielsweise um die in Figur 6 gezeigten sphärischen Trägermaterialien 82 oder Partikel 82 handeln. Die Partikel 82 könne 20 jedoch auch vollständig aus dem gelartigen Trägermedium, insbesondere einem Gel, mit darin eingebetteten Mikropartikeln bestehen. Durch die Säulen ist eine Flüssigkeit, ange deutet durch die Pfeile, führbar, in welche Komponenten zum Beschichten oder Befüllen der eingebetteten Mikropartikel gelöst sind. Derartige Säulen sind besonders einfach hand habbar.

25

Beispiel für die Beschichtung in Gel:

Sorgsam gereinigte Silikapartikel werden in niedrigschmelzendem 1% Agarosegel (pe-30 qGold Low Melt Agarose PEQLAB; 0,05 M Acetatpuffer pH 6,5) bei 70°C suspendiert und in einen Block von 2 cm x 2 cm x 1 cm gegossen. Nach dem Erkalten wird der Block in den Reaktionsraum einer speziell gefertigte Gelelektrophoresezelle, z.B. gemäß Figure

1A und 1B, eingefügt. Die Zelle ist in einen Kathodenraum 17, einen Reaktionsraum (umfaßt die Räume 2 und 12 sowie das gelartige Trägermedium 4) und einen Anodenraum 2 unterteilt, die durch Membranen 6 und 16 voneinander abgeschottet sind. Die Elektroden 8 und 18 sind platinbeschichtete Titangitter der Firma der Firma Metakem in der Größe der Zelle. Die Membranen (BioTrap BT1 feucht von Schleicher&Schüll) sind für kleine Ionen permeabel für die verwendeten Polyelektrolyte jedoch undurchlässig. Durch den Gelblock 4 wird der Reaktionsraum wiederum in drei Bereiche getrennt. Der Bereich auf der Anodenseite (Raum 2) wird mit einer Lösung von 2 mg/mL Polykation in 0,05 M Acetatpuffer aufgefüllt. Sodann wird mit einem Stromversorgungsgerät (CONSORT E 831 der Firma PEQLAB) eine Spannung von 70V angelegt. Nach 30 min ist die gesamte Polyelektrolytmenge aus der Lösung in das Gel 4 diffundiert. Die Bewegung des Polymers im Gel wurde in screening Experimenten durch den Einsatz von farbstoffgelabelten Polymeren verfolgt. Nach weiteren 60 min ist der nicht an Silikapartikel adsorbierte Rest des Polykations auf der Kathodenseite des Reaktionsraumes (Raum 12) wieder aus dem Gel herausdiffundiert.

Beide Seiten des Reaktionsraumes werden mit frischer Acetatlösung gespült und die Spannung erneut für 20 min angelegt, um letzte Überreste des Polykations aus dem Gel zu entfernen.

Im nächsten Schritt wird das Polyanion 2mg/ml in 0.05 M Acetatpuffer in den ehemaligen Anodenraum gegeben und erneut die Spannung von 70V mit umgekehrter Polarität angelegt. Das Polyanion diffundiert nun analog wie das Polykation im vorhergehenden Schritt durch die Gelschicht und wird ebenso entfernt. Entsprechend der gewünschten Schichtzahl wird dieser Zyklus wiederholt.

Die beschichteten Partikel können durch Aufschmelzen des Gels bei 70°C und Zentrifugation von dem Gel abgetrennt werden. Nachfolgend wird 3 Mal mit Wasser bei 70°C gewaschen.

30

Beispiel für das desintegrieren der beschichteten Templatpartikel zur Bildung von Hohlstrukturen:

Vor Abtrennung des Gels können die Kerne (Templatpartikel) der Kapseln (Hohlstrukturen) mit 1M HF herausgelöst werden, womit die Wahrscheinlichkeit der Aggregation verringert wird. Dazu wird das Gel in etwa 1 mm große Stücke zerkleinert, die in einer Filtrationszelle mit 1 M HF unter Rühren 2h behandelt werden. Danach wird die Lösung abfiltriert und die Gelstücke werden mit frischer HF Lösung weitere 2 h behandelt. Anschließend werden die hohlen Kapseln analog zu den Partikeln durch Aufschmelzen des Gels abgetrennt.

Ansprüche

1. Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln mit den Schritten:

- Bereitstellen eines gelartigen Trägermediums, in welche Mikropartikel eingebettet sind;
- Einbringen zumindest einer Komponente in das gelartige Trägermedium, wobei die zumindest eine Komponente in dem gelartigen Trägermedium eine im Vergleich zu den Mikropartikeln höhere Beweglichkeit aufweist;
- Inkontaktbringen der zumindest einen Komponente mit den Mikropartikeln;
- Modifizieren der Mikropartikel durch die zumindest eine Komponente; und
- Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium.

2. Verfahren nach Anspruch 1,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

15 es sich bei dem gelartigen Trägermedium um ein festes Gel handelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

das Bereitstellen des gelartigen Trägermediums die Schritte umfaßt:

- Bereitstellen des Trägermediums in einer niederviskosen Form;
- Einbringen der Mikropartikel in das Trägermedium; und
- Erhöhen der Viskosität des Trägermediums, so daß die Beweglichkeit der Mikropartikel in dem Trägermedium eingeschränkt ist.

25 4. Verfahren nach Anspruch 3,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums durch Überführung des Trägermediums in einen gelartigen Zustand oder in ein festes Gel erfolgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
durch gekennzeichnet, daß
die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums durch einen reversiblen Sol-Gel-
Übergang des Trägermediums erfolgt.

5

6. Verfahren nach Anspruch 5,
durch gekennzeichnet, daß
das Trägermedium ein Gel ist, das zum Einbringen der Mikropartikel durch Erwärmen
verflüssigt und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung wieder abgekühlt
wird.

10

7. Verfahren nach Anspruch 5,
durch gekennzeichnet, daß
das Trägermedium ein Gel ist, das zum Einbringen der Mikropartikel durch Zugabe eines
15 Dispersionsmittels verflüssigt und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfesti-
gung das Dispersionsmittel zumindest wieder teilweise entzogen wird.

8. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
20 das Modifizieren der Mikropartikel

- ein Beschichten der Mikropartikel mit der zumindest einen Komponente,
- ein Desintegrieren von mit einer Hülle beschichteten Mikropartikeln unter Bildung
von Hohlstrukturen durch die zumindest eine Komponente und/oder
- ein Einbringen und/oder Anreichern der zumindest einen Komponente in die/den Mi-
kropartikeln

25 umfaßt.

9. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
30 das Inkontaktbringen der zumindest einen Komponente mit den Mikropartikeln durch
Transport der Komponente zu den Mikropartikeln vermittelt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, daß
der passive Transport durch Diffusion der zumindest einen Komponente durch das gelartige Trägermedium erfolgt.

5

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
der Transport der zumindest einen Komponente zu den Mikropartikeln durch
- elektrische, magnetische, dielektrophoretische, optische, mechanische Kräfte,
- osmotische, thermische, hydrostatische, hydrodynamische Kräfte, und/oder
- Kräfte, die bei Phasenumwandlungen entstehen wie Verdunstung, Trocknung, Erstarrung, Schmelzen, Sol-Gel und Gel-Sol Umwandlungen
induziert wird.

10

15 12. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium durch
Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums und Abtrennen der modifizierten Mikropartikel von dem Trägermedium erfolgt.

20

13. Verfahren nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums durch einen Gel-Sol-Übergang des Trägermediums erfolgt.

25

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Erniedrigung der Viskosität durch Erwärmen des Trägermediums erreicht wird.

30

15. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Erniedrigung der Viskosität durch Zugabe eines Dispersionsmittels erreicht wird.

16. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium durch
5 Auflösen des Trägermediums und Abtrennen der modifizierten Mikropartikel von dem
aufgelösten Trägermedium erfolgt.

17. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium durch
10 - physikalische Verfahren wie Sedimentation, Zentrifugation, Filtration, Vibration;
- physikochemische Verfahren wie Phasenseparation, Phasenumwandlung, Koagulation,
Aggregation, Entmischung, Verfestigungsfront und/oder
- chemische Verfahren wie Vernetzung erfolgt.

15 18. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Mikropartikel ausgewählt werden aus festen, flüssigen, flüssig-kristallinen und gasför-
migen Partikeln sowie aus deren Zwischenformen.

20 19. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Mikropartikel kleiner als 30 Mikrometer, insbesondere kleiner als 5 Mikrometer, be-
sonders bevorzugt kleiner als 1 Mikrometer sind.

25 20. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Mikropartikel biologischen oder biotechnologischen Ursprungs sind, wie tierische und
menschliche Zellen, pflanzliche Zellen, Hefezellen und modifizierte Hefezellen; Pflanzen-
30 pollen und modifizierte Pflanzenpollen; Protoplasten; ghost-Hüllen; Viren; Bakterien; Li-
posomen, Vesikel; Zellorganellen wie Ribosomen, Zellkerne, Plastiden, Mitochondrien;
Membranfragmente mit aktiven Proteinkomponenten wie Kanalproteine, Transportprotei-

ne, Proteine des Elektronentransportes, Rezeptorproteine: Biopolymere wie Proteine, Nukleinsäuren und Kohlenhydrate; Präzipitate biogener Moleküle.

21. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

5 dadurch gekennzeichnet, daß

die Mikropartikel kristallin oder amorph aufgebaut sind.

22. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß

10 die Mikropartikel zur Gruppe der anorganischen oder organischen Kolloidpartikel gehören wie Silica-Partikel oder organische Polymerkolloide.

23. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß

15 die Mikropartikel aus Aggregaten anorganischer oder organischer Kolloide bestehen oder aus deren Mischaggregaten.

24. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß

20 die Mikropartikel einen Wirkstoff enthalten.

25. Verfahren nach Anspruch 24,

dadurch gekennzeichnet, daß

25 der Wirkstoff ausgewählt wird aus Katalysatoren, Enzymen, pharmazeutischen Wirkstoffen, Nanopartikeln, Sensormolekülen, Kristallen, Polymeren und Gasen.

26. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß

als Mikropartikel desintegrierbare oder lösliche Partikel verwendet werden.

27. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel Aggregate sind aus gleichartigen oder ungleichartigen Komponenten.

5 28. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel Gemische aus mindestens zwei verschiedenen Arten von Mikropartikeln
darstellen.

10 29. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel monodispers oder heterodispers sind.

15 30. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel Template für Beschichtungen oder chemische Reaktionen sind.

20 31. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel katalytische Eigenschaften besitzen.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüchen,
dadurch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung erforderlichen Komponenten wasserlösliche organische Polymere
wie Polyelektrolyte, Polyampholyte, Biopolymere, Enzyme; geladene oligomere Verbin-
dungen sowie Derivate dieser Verbindungen umfassen.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente aus der Klasse der für
pharmazeutische Verwendungen zugelassenen Verbindungen stammt.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente pharmazeutische oder
kosmetische Wirkstoffe umfaßt.

5

35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente aus der Klasse der für
Nahrungsmittel oder die Umwelt zugelassenen Verbindungen stammt.

10

36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente Nahrungsmittel oder
Nahrungsmittelergänzungsstoffe umfaßt.

15

37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente zumindest eine anorgani-
sche Substanz oder anorganische Nanopartikel umfaßt.

20

38. Verfahren nach Anspruch 37,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente anorganische Polyelek-
trolyte umfaßt wie in wässriger Lösung stabile anorganische Nanopartikel; wie anorgani-
25 sche Halbleiterpartikel; fluoreszierende Nanopartikel; Quantum dot – Partikel wie CdSe;
Silica-Partikel oder durch Ladungsadsorption stabilisierte anorganische Nanopartikel wie
Magnetit und Mineralpartikel.

39. Verfahren nach Anspruch 37 oder 38,
30 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete anorganische Komponente und Nano-
partikel katalytische Eigenschaften besitzen.

40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente wasserlösliche organische Polyelektrolyte umfaßt wie polymere Kolloide oder geladene supramolekulare Strukturen wie Dendrimere, oder Komplexe aus Polyelektrolyten und Tensiden oder Komplexe aus Polyelektrolyten untereinander.

10 41. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente niedermolekulare mindestens zweiwertige Kationen oder Anionen umfaßt.

15 42. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente niedermolekulare einwertige Kationen oder Anionen enthalten, die durch ihren molekularen Aufbau eine hohe Affinität zu den Mikropartikel oder anderen Beschichtungskomponenten besitzt.

20 43. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente biogener oder biotechnologischer Herkunft ist wie Viren, Bakterien, Blaualgen, einzellige Lebewesen, tierische Zellen, Liposomen, Vesikel, Zellorganellen, Membranfragmente, Biopolymere wie Proteine, Nukleinsäuren und Kohlenhydrate.

25 44. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
durch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente sich in fester, flüssiger, flüssig-kristalliner, gasförmiger oder einer deren Zwischenformen befindet.

45. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente markiert ist durch Farbstoffe, Fluoreszensfarbstoffe, magnetische und elektrische Marker, Marker für spektroskopische und photographische Verfahren und/oder Marker für biochemische oder massenspektroskopische Verfahren.

10 46. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel nacheinander mit mindestens zwei Komponenten zur Bildung einer mindestens zwei Schichten umfassenden Hülle beschichtet werden.

15 47. Verfahren nach Anspruch 46,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel mit mindestens einer weiteren Komponente zur Bildung einer mindestens drei Schichten umfassenden Hülle beschichtet werden.

20 48. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
bei der Desintegration der Mikropartikel die Beschichtung nicht oder nur gering modifiziert wird.

25 49. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
es sich bei den Mikropartikel um Hohlpartikel mit schichtweise aufgebauter Hülle handelt.

30 50. Verfahren nach Anspruch 49.
dadurch gekennzeichnet, daß
die Hülle aus mindestens zwei Schichten von Polyelektrolyten mit unterschiedlicher Ladung besteht.

51. Verfahren nach Anspruch 49 oder 50.

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die Hülle aus drei oder mehreren Schichten von Polyelektrolyten mit jeweils alternierender Ladung besteht.

5

52. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 bis 41.

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die Schichten der Hülle kovalent oder durch Brückenbindungen vernetzt sind.

10

53. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 bis 52.

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die zumindest eine Komponente in den Hohlpartikeln eingebracht wird.

15

54. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

das Trägermedium aus natürlichen oder synthetischen Hydrogelbildnern besteht.

20

55. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

das Trägermedium aus organischen Polymeren besteht wie Gelatine; Biopolymeren wie Kollagen, Proteine, Lipoproteine, Glykoproteine; Polyacrylamid, geladene Kohlenhydrate und deren Derivate wie Chitosan, Pectinat, Alginat, Agarose; Gummen wie Gummi arabicum; synthetische polymere Hydrogelbildner.

25

56. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

das Trägermedium aus anorganischen oder Mischungen aus anorganischen und organischen Verbindungen besteht.

57. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums durch thermische, chemische, elektrische, physikochemische, optische, mechanische, rheomechanische und biologische Prozesse
5 und Parameter erfolgt.

58. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums nach der Modifikation der Mikropartikel durch thermische, chemische, elektrische, physikochemische, optische, mechanische, rheomechanische und biologische Prozesse und Parameter erfolgt.

10 59. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
15 das Trägermedium nach dem Modifizieren der Mikropartikel zunächst zerkleinert und dann aufgelöst und/oder die Viskosität erniedrigt wird.

20 60. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Trägermedium zumindest teilweise kovalent vernetzt ist.

25 61. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Trägermedium nicht-zusammenhängend partikulär ist.
62. Verfahren nach Anspruch 61,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Trägermedium aus sphärischen, zylindrischen, ellipsoidalen oder anderen regelmäßigen Formen besteht.

63. Verfahren Anspruch 61 oder 62,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Trägermedium als äußere oder innere Schicht auf monodispersen oder heterodispersen
Trägerpartikeln einfacher oder zusammengesetzter Art als Schicht aufsitzt.

5

64. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 bis 63,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das partikuläre Trägermedium eine charakteristische Größe unterhalb von einem Zentimeter
besitzen.

10

65. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 bis 64,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das partikuläre Trägermedium in Form einer Säule zusammengefaßt ist.

15

66. Verfahren nach einem der Ansprüche von 1 bis 60,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
Trägermedium zusammenhängend ist.

20

67. Verfahren nach Anspruch 66,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Trägermedium in einer oder zwei Dimensionen charakteristische Abmessungen unterhalb von einem Zentimeter besitzt.

25

68. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Anordnung des zusammenhängenden und nicht-zusammenhängenden Trägermediums
in Form von Säulen, flächenartigen Schichten, parallelen flächenartigen Schichten, Streifen
und Streifen in paralleler oder mäanderartiger Form erfolgt.

69. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Anordnung und die Form der zusammenhängenden und nicht-zusammenhängenden
Gelmatrizen optimiert ist für große Geschwindigkeiten der Beschichtung, Modifikation
5 oder Separation von der Gelmatrix der Nano- und Mikropartikel durch die im Anspruch 6
aufgeführten treibenden Kräfte.

70. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die zusammenhängenden und nicht-zusammenhängenden Gelmatrizen eingebettet sind in
10 Vorrichtungen, die die geeigneten Triebkräfte für die Beschichtungs-, Modifikationspro-
zesse und Separationsvorgänge erzeugen.

71. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
15 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das Trägermedium auf einem Träger aufgebracht ist.

72. Verfahren nach Anspruch 71,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
20 der Träger für die zumindest eine Komponente durchlässig ist.

73. Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln mit
einem ersten und einem zweiten Raum (2, 12), die mit jeweils mit einer Flüssigkeit befüll-
bar sind, wobei die beiden Räume (2, 12) durch Anordnen eines gelartigen Trägermediums
25 (4) zwischen ihnen voneinander abgrenzbar sind,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
der Abstand (20) zwischen den beiden Räume (2, 12) durch die Dicke des gelartigen Trä-
germediums (4) definiert ist,
30 das gelartige Trägermedium (4) mit jedem Raum (2, 12) eine Kontaktfläche (9, 19) bildet,
und
die Ausdehnung zumindest einer Kontaktfläche (9, 19) in zumindest eine Richtung größer
ist als der Abstand (20) zwischen beiden Räumen.

74. Vorrichtung nach Anspruch 73,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die Ausdehnung jeder Kontaktfläche (9, 19) in allen Richtungen größer ist als der Abstand

5 (20) zwischen den beiden Räumen.

75. Vorrichtung nach Anspruch 73 oder 74,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die beiden Räume (2, 12) auf ihren dem zwischengelegten gelartigen Trägermedium (4)

10 jeweils abgewandten Seiten durch jeweils mindestens eine Membran (6, 16) gegenüber

jeweils einem ersten bzw. zweiten Funktionsraum (7, 17) abgegrenzt sind.

76. Vorrichtung nach Anspruch 75,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

15 jede Membran (6, 16) etwa die gleiche Ausdehnung hat wie die Kontaktflächen (9, 19)

zwischen dem gelartigen Trägermaterial (4) und den beiden Räumen (2, 12).

77. Vorrichtung nach Anspruch 75 oder 76,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

20 jeder Funktionsraum (7, 17) mit einer Flüssigkeit befüllbar ist und mindestens eine Elek-

trode (8, 18) enthält.

78. Vorrichtung nach Anspruch 77,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

25 zwischen den Elektroden (8, 18) eine Spannung anlegbar ist.

79. Vorrichtung nach Anspruch 77 oder 78,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß

die Elektroden (8, 18) plattenförmig ausgebildet sind, wobei sie im wesentlichen parallel

30 zu dem eingelegten gelartigen Trägermedium (4) angeordnet sind.

80. Trägermaterial, mit einem Träger (70) und einem gelartigen Trägermedium (72), in dem Mikropartikel (74) eingebettet sind, wobei der Träger (70) für Komponenten durchlässig ist, die kleiner als die Mikropartikel (74) sind.

5 81. Trägermaterial nach Anspruch 80,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das gelartige Trägermedium (72) ein Gel ist.

82. Säule

10 mit einem Hohlkörper (80), der zumindest teilweise mit einer Vielzahl von Partikeln (82) gefüllt ist, wobei durch den Hohlkörper (80) eine Flüssigkeit über die Partikel (82) führbar ist,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Partikel (82) ein gelartiges Trägermedium (72) aufweisen, in das Mikropartikel (74)
15 eingebettet sind.

83. Säule nach Anspruch 82,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
das gelartige Trägermedium (72) ein Gel ist.

20 84. Säule nach Anspruch 82 oder 83,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Partikel (82) vollständig aus dem gelartigen Trägermedium (72) mit den darin einge-
betteten Mikropartikeln (74) bestehen.

25 85. Säule nach Anspruch 82 oder 83,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß
die Partikel (82) einen Kern (70) aufweisen, der von dem gelartigen Trägermedium (72)
umhüllt ist.

Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur schrittweisen Beschichtung (LBL-technology[®]) mit Polyelektrolyten von Mikro- und Nanopartikeln in wässrigen Gelen und gelartigen Medien beansprucht. Damit werden die regelmäßig auftretenden Flokkulations- und Koagulationsprobleme vermieden, die durch die hohe Stoßfrequenz (Brown'sche Bewegung und/oder hydrodynamische Kollision) der zu beschichtenden Partikel untereinander und durch die Heterokoagulation mit dem Beschichtungsmaterial hervorgerufen werden. Der Transport der Beschichtungskomponenten zu den zu beschichtenden Partikeln kann durch Diffusion oder äußere Kräfte elektrischer, magnetischer, dielektrophoretischer, hydrodynamischer Art erfolgen. Insbesondere wird beansprucht, dass die beschichteten Kerne nach der Beschichtung desintegriert oder aufgelöst werden können unter Aufrechterhaltung der Integrität der Multischichthülle. Die Beschichtungsprodukte und/oder die leeren Beschichtungshüllen können nach Brechen des Geles gewonnen und weiter verarbeitet werden.

15

Figur 1A

Fig. 1A

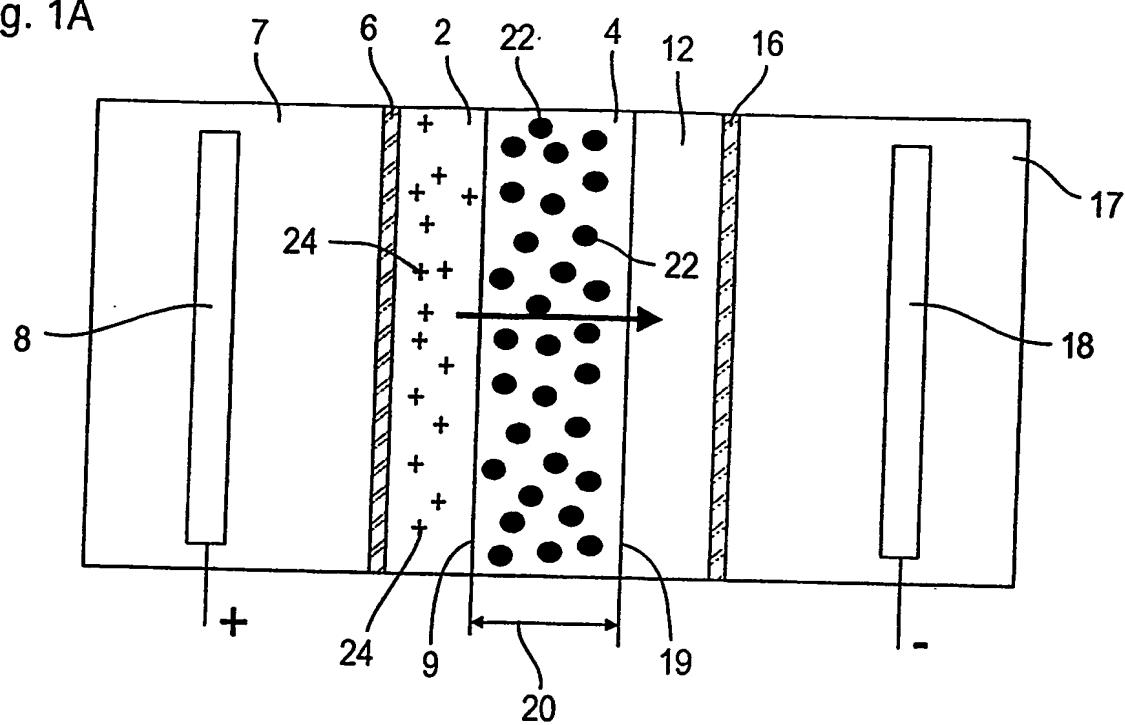


Fig. 1A

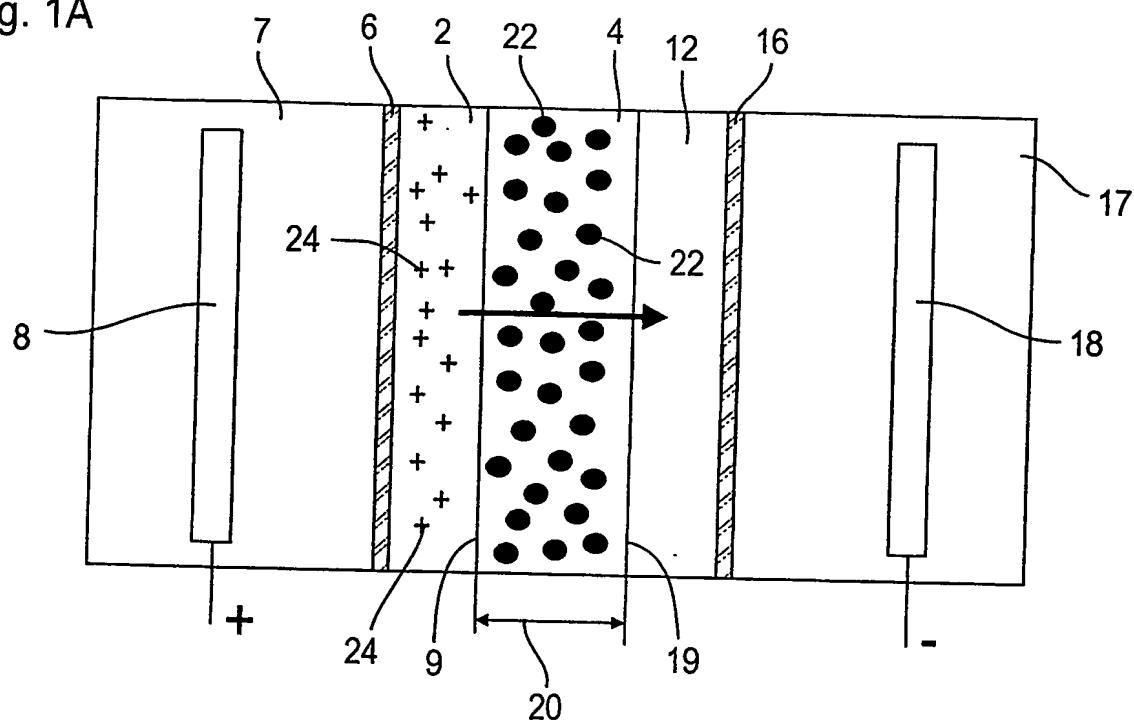


Fig. 1B

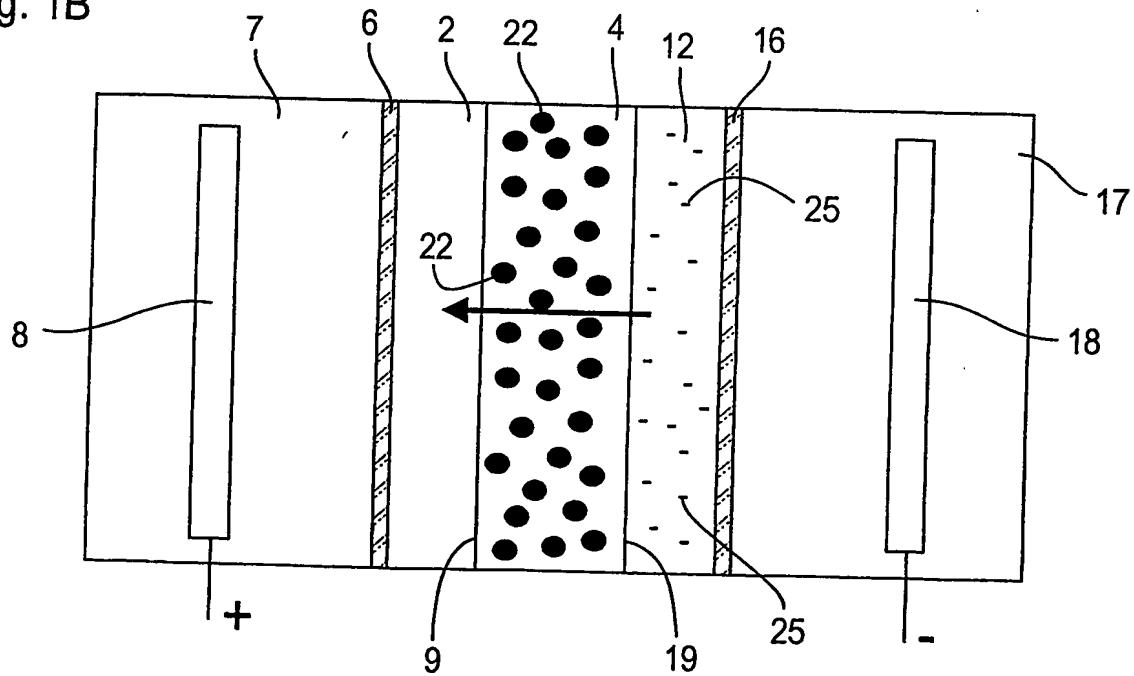


Fig. 2A

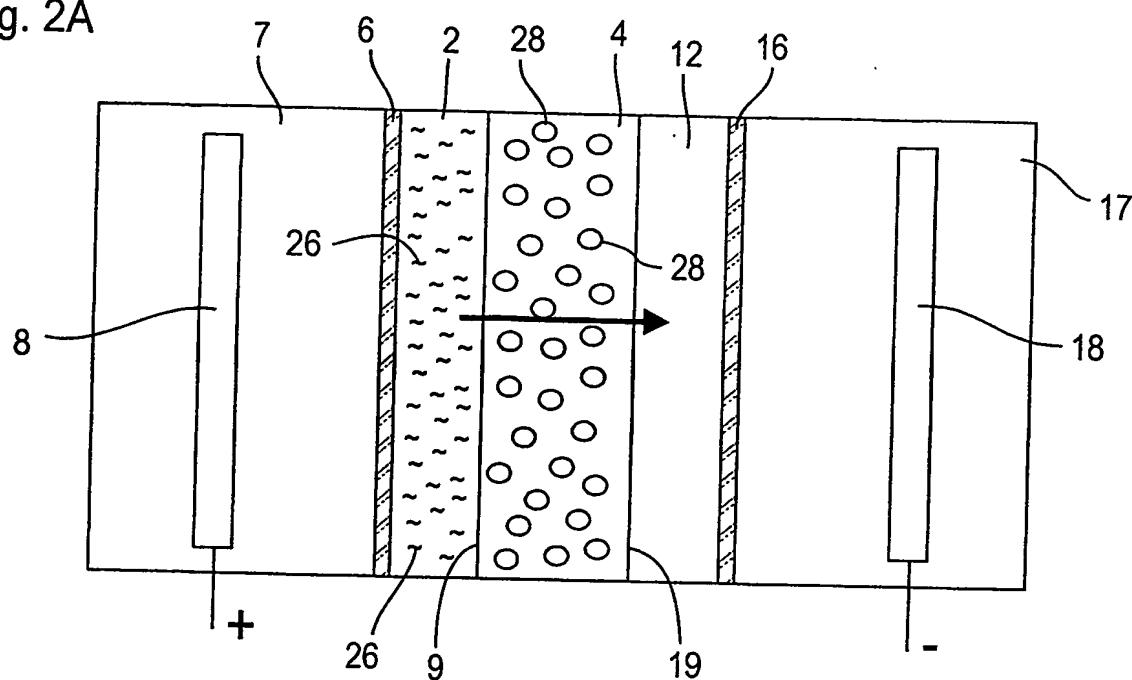


Fig. 2A

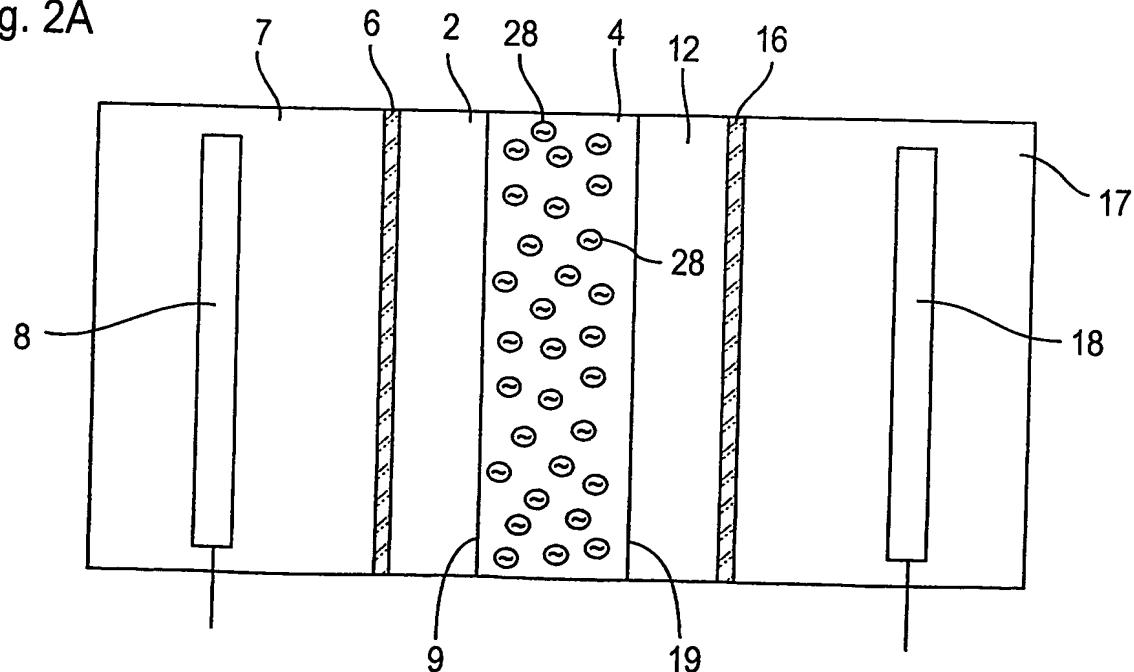


Fig. 3

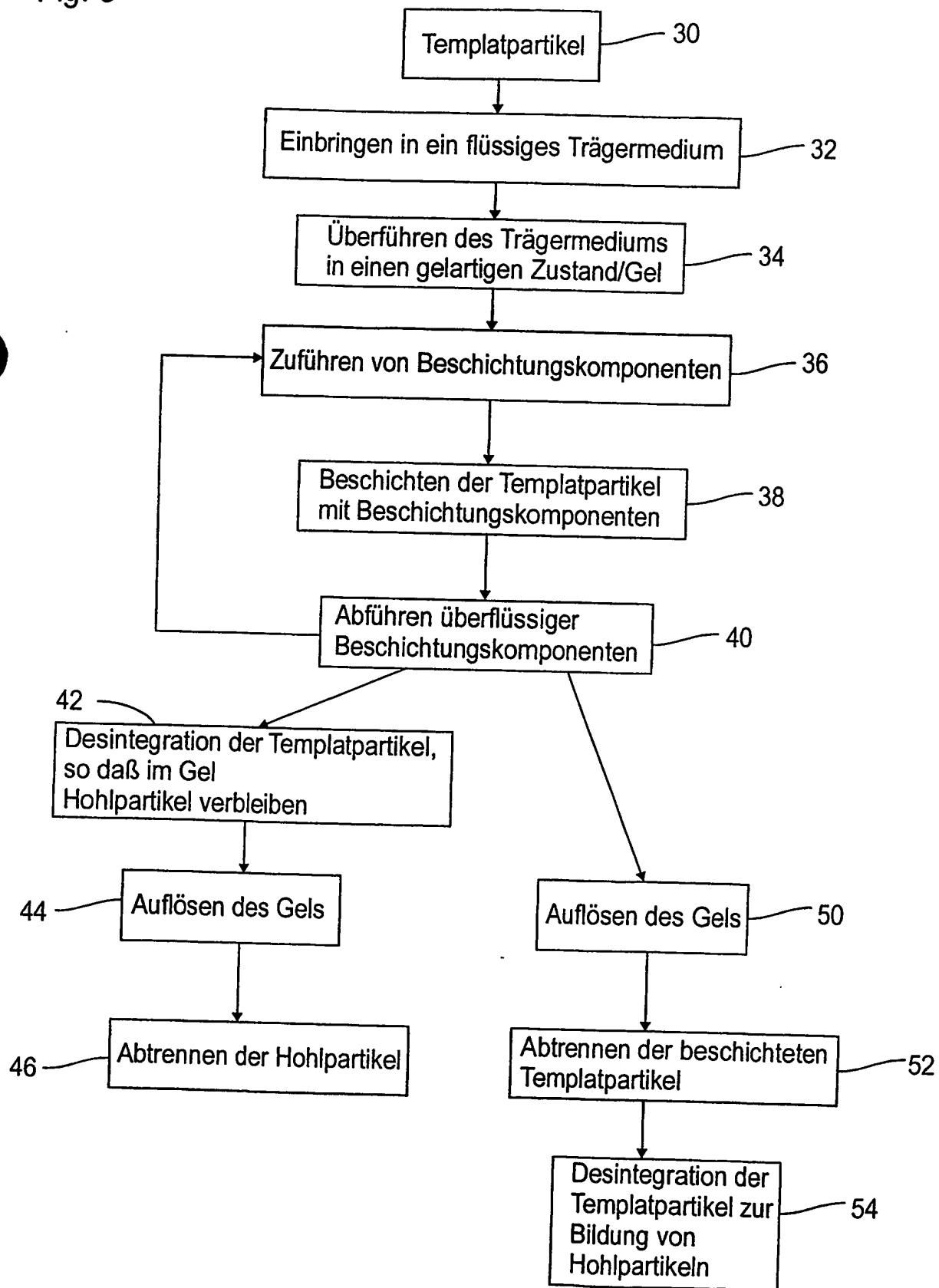


Fig. 4

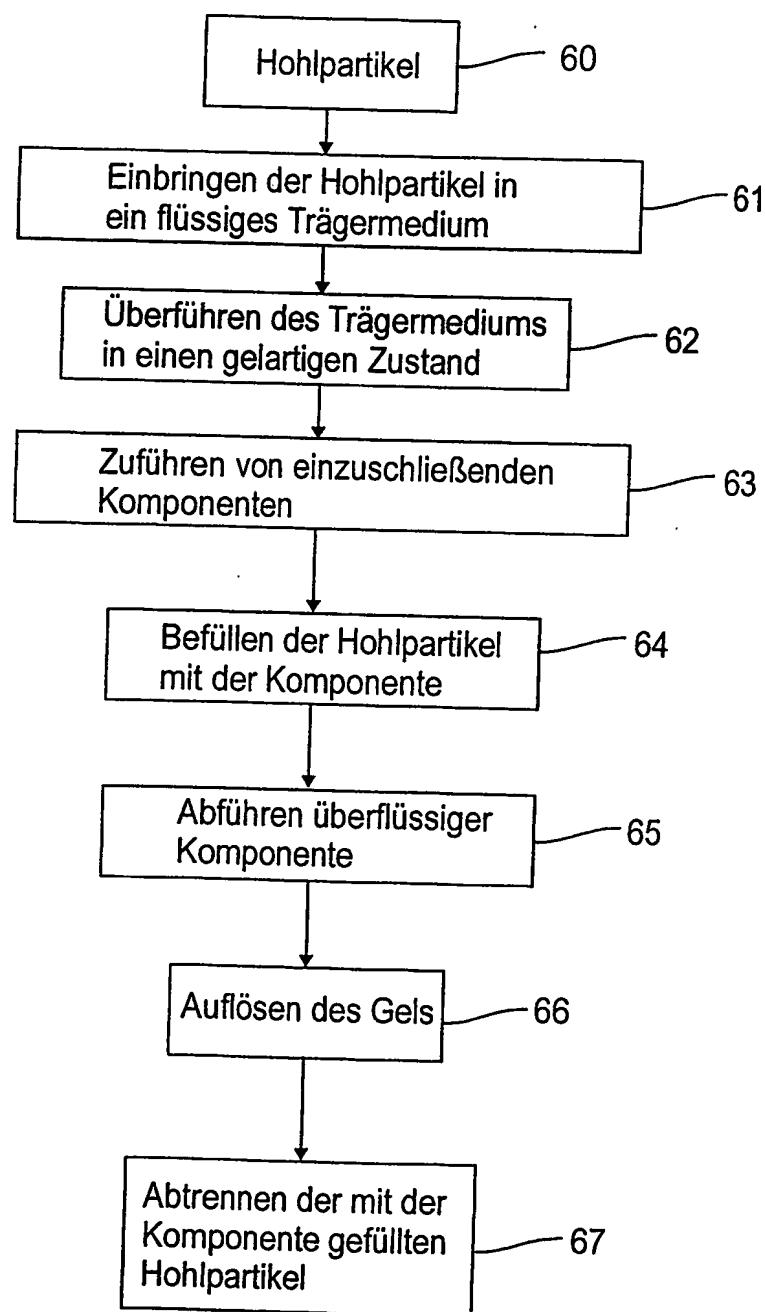


Fig. 5A

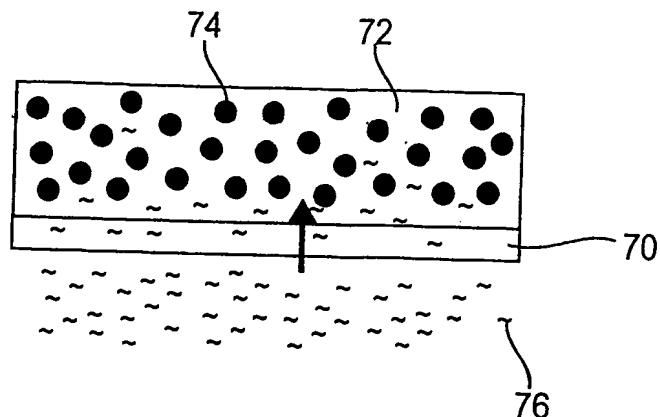


Fig. 5B

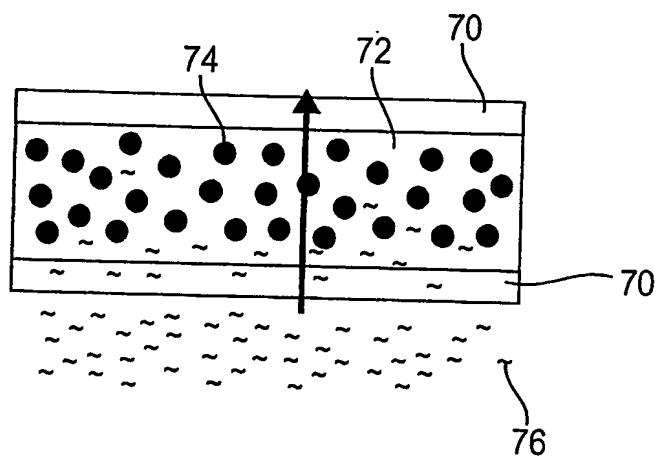
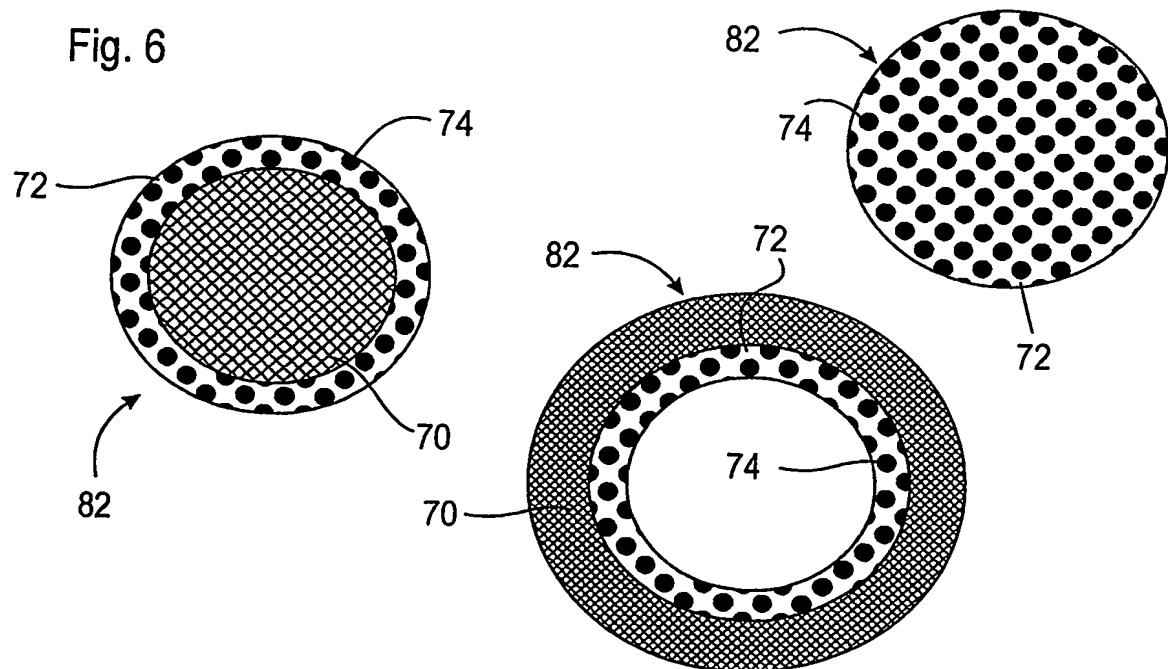


Fig. 6



BEST AVAILABLE COPY

Fig. 7

